

脂肪酸β酸化系異常症

疾患名	原因遺伝子	日本人での頻度(文献5)	NBS対象	臨床病型	急性発作の特徴	急性発作時所見						
						血糖	FFA	TKB	FFA/TKB	NH3	CK	AST, ALT
OCTN2欠損症	SLC22A5 (OCTN2)	26万人に1人	2次	多くは乳幼児期発症型	長鎖脂肪酸酸化異常症の乳幼児期発症型参照。低血糖発作でなく、進行性心筋症や筋力低下で発症することも多い。	↓	↑	↓	↑↑	↑	↑	↑
CPT1欠損症	CPT1A (肝臓型アインザイム)	31万人に1人	1次	多くは乳幼児期発症型	新生児～幼児期に発症。尿細管性アシドーシスを呈することがある。筋症状は通常ない	↓	↑	↓	↑↑		⇒	↑
CACT欠損症	SLC25A20 (CACT)	不明 数例の報告あり	2次	長鎖脂肪酸β酸化異常症基本3病型 1. 新生児期発症型 2. 乳幼児期発症型 3. 遅発型	基本3病型の本文記載参照	重症型, 中間型では						
CPT2欠損症	CPT2	26万人の1人	2次			↓	↑	↓	↑↑	↑	↑	↑
VLCAD欠損症	ACADVL	16万人に1人	1次			骨格筋型では						
TFP欠損症	HADA, もしくは HADB	不明 日本で5症例報告あり	1次			⇒	↑	↓	↑↑	⇒	↑↑	↑
MCAD欠損症	ACADM	10万人の1人	1次	多くは乳幼児期発症型(新生児期発症例もある)	感染, 長時間の飢餓を契機に嘔吐, 意識障害, 痙攣などで発症。乳幼児突然死のパターンをとることもある。	↓	↑	↓	↑	↑	↑	↑
SCAD欠損症	ACADS		対象外		本症自体は無症状と考えるのが妥当とされている。							
HAD欠損症	HADH	127万人に1人	対象外	多くは高インスリン血症性低血糖型 まれにReye様症候群	新生児期から3歳までに低血糖, 痙攣, てんかんで発症し, 低血糖は食事とは関連なく, 高インスリン血症が認められる。	↓	↓	↓		軽度↑	⇒	⇒

ケトン体代謝異常症

ミトコンドリアHMGCS欠損症	HMGCS2	日本で報告なし	対象外		感染, 長時間の飢餓を契機に低血糖性昏厥	↓	↑	↓	↑↑	⇒	⇒	↑→
HMGCL欠損症	HMGCL	日本で8家系報告あり	1次	半数新生児期発症, のこりは乳幼児期発症	感染, 長時間の飢餓を契機に嘔吐, 意識障害, 痙攣などで発症。Reye様症候群	↓	↑	↓	↑↑	↑	⇒	↑
SCOT欠損症	OXCT1	日本で7家系報告あり	対象外	半数新生児期発症, のこりは乳幼児期発症	感染, 長時間の飢餓を契機に嘔吐, 意識障害, 痙攣などで重症ケトアシドーシス	↓ → ↑	↑	↑↑	↓↓	⇒	⇒	⇒
T2欠損症	ACAT1	日本で7家系報告あり	2次	多くは乳幼児期発症	感染, 長時間の飢餓を契機に嘔吐, 意識障害, 痙攣などで重症ケトアシドーシス	→ ↑ ↓	↑	↑↑	↓↓	↑ →	⇒	⇒

FC, 遊離カルニチン; AC, アシルカルニチン; アシルカルニチン分析の下線は新生児マススクリーニングで指標となるマーカー

アシルカルニチン分析	有機酸分析	急性期治療	間欠期治療	予後
FC ↓ AC ↓	発作時非ケトン性ジカルボン酸尿	急性期 L-カルニチン投与, 低血糖, 高アンモニア血症に対する治療	経口 L-カルニチン (100 ~ 400mg/kg/日)	診断されて, L-カルニチン継続治療を受ければ, 良好
FC (C0) ↑ ↑ C0/(C16+C18) ↑ ↑	発作時非ケトン性ジカルボン酸尿	低血糖, 高アンモニア血症に対する治療	飢餓予防, 頻回母乳, MCTミルク, コーンスターチの利用.	重篤な低血糖発作をきたさなければ予後は良好
FC (C0) ↓, C16 ↑ C18 : 1 ↑. C16 + C18 : 1 / C2 ↑ (2疾患の区別は できず)	発作時非ケトン性ジカルボン酸尿	急性期 低血糖に対する治療, 高アンモニア血症に対する治療	長鎖脂肪酸β-酸化系の治療法の原則に従う. 本文参照 TFP 欠損症はしばしば新生児発症重症型をとるため, 早期の食事介入が必要とされ, 母乳や MCT ミルクでなく, 必須脂肪酸強化 MCT フォーミュラを主とするのが安全である.	重症早期発症型の予後は厳しい. 中間型(乳幼児期発症)では, 発作による低血糖などの後遺症がなければ, 良好. 骨格筋型(成人発症)では生命予後は良好と考えられる. TFP 欠損では長期経過のなかで末梢神経障害, 網膜障害をきたし, それを現在防げない.
C14 : 0 ↑, C14 : 1 ↑, C16 ↑, C18 : 1 ↑	発作時非ケトン性ジカルボン酸尿			
C16 : 0 ↑ C16 : 1 ↑, C18 : 0 ↑, C18 : 1. C16-OH ↑, C18-OH ↑	発作時 非ケトン性ジカルボン酸, 3ヒドロキシカルボン酸尿			
C6 ↑, C8 ↑, C10 ↑	ヘキサノイルグリシン, スベリルグリシン排泄増加, NKDC	急性期 低血糖, 高アンモニア血症に対する治療	飢餓の予防が重要. 頻回母乳, コーンスターチの利用, MCT は使用しない.	初回発作で突然死することが比較的多い. 3~4歳以降は急性低血糖発作はまれ. しかし成人での発症死亡例もまれだがある.
C4 ↑	エチルマロン酸排泄増加	無治療	無治療 (空腹を避けるのは一般的注意)	予後良好
C4-OH ↑	3-ヒドロキシグルタル酸の排泄増加	低血糖症の治療, ジアゾキサイド	低血糖症の予防, ジアゾキサイド	低血糖症による後遺症をきたしている症例が多い.

非特異的	非ケトン性ジカルボン酸尿	低血糖症の治療	空腹を避け, 異化亢進時糖質の補給	これまでの報告例は予後良好. 低血糖発作の後遺症の有無による.
C5-OH ↑, C6-DC ↑	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸, 3-メチルグルタコン酸, 3-メチルグルタル酸などの特徴的有機酸排泄 (診断価値あり)	低血糖症の治療	空腹を避け, 異化亢進時糖質の補給. 軽度の蛋白制限 (自然蛋白 1.5 ~ 2.0g/kg/日), L-カルニチン 30 ~ 100mg/kg/日	低血糖発作の後遺症で, てんかん, 発達遅滞をきたしている症例が多い. 成人発症例もあり, 10歳以降も注意必要
非特異的	ケトン性ジカルボン酸尿	ケトアシドーシスの治療 (グルコースの十分な輸液)	空腹を避け異化亢進時に糖質の補給	ケトアシドーシスの後遺症なければ予後良好. 10歳以降は発作をきたしにくくなる.
C5 : 1 ↑, C5-OH ↑ (典型例) 本文参照	2-メチル-3ヒドロキシ酪酸, チグルグリシン (典型例) 本文参照	ケトアシドーシスの治療 (グルコースの十分な輸液)	空腹を避ける. 異化亢進時糖質の補給. 軽度の蛋白制限(自然蛋白 1.5 ~ 2.0g/kg/日), L-カルニチン 30 ~ 100mg/kg/日	ケトアシドーシスの後遺症なければ予後良好. 10歳以降は発作をきたしにくくなる.

日本においても急性発症して診断された症例7例中1例が突然死、4例が神経学的後遺症をきたし、2例のみが正常発達をしているのに対し、新生児マススクリーニングのパイロット研究で発見された症例は9名全例が無症状のまま経過している<sup>35)36)</sup>。このことからMCAD欠損症はスクリーニングして発症させないことが重要であることは明らかである。

#### (b) HAD欠損症

疾患名に混乱があり、文献検索において注意を要する。短鎖3-ヒドロキシアシル-CoA脱水素酵素(SCHAD)欠損症と記載されたり、本酵素は基質特異性からは中鎖～短鎖の3-ヒドロキシアシル-CoAを基質にすることから中鎖～短鎖3-ヒドロキシアシル-CoA脱水素酵素(M/SCHAD)欠損症と記載されることもある。現在では単純に3-ヒドロキシアシル-CoA脱水素酵素(HAD)欠損症と記載されることが多い。本症では高インスリン血症性低血糖症をきたす<sup>37)</sup>。本酵素蛋白はグルタミン酸脱水素酵素に対して抑制作用があり(酵素機能としてではなく moonlighting 機能)、本酵素蛋白の完全欠損はその抑制作用がなくなることから、膵臓β細胞におけるグルタミン酸脱水素酵素活性が促進し、高インスリン血症性低血糖症をきたすという機序が提唱されている<sup>38)</sup>。残存活性があり、HAD蛋白が残存する症例では、脂肪酸代謝異常に基づくReye様症候群をきたしたという報告がある<sup>39)</sup>。

#### (c) SCAD欠損症

欧米において高頻度にスクリーニングで見つがっているが、スクリーニングでみつかった症例は無症状であり、これまでSCAD欠損症として報告されてきた多彩な症状、所見は本症と無関係である可能性が高いとされている<sup>40)</sup>。現在日本を含め多くの国でスクリーニング対象疾患から外れている。

#### 4) ケトン体産生系疾患群

低血糖を防ぐために、飢餓時、ストレス時にケトン体産生が起こるべき状態で、ケトン体産生ができないために、非ケトン性低血糖症をきたしてしまう。臨床像としては低血糖性痙攣、昏睡などである。診断治療指針は<http://www.ketone.jp/>に掲載されている。

#### (a) ミトコンドリア HMGCS 欠損症

脂肪酸β酸化由来のHMG-CoAは産生されないが、ロイシン由来のHMG-CoAは産生されるため全くケトン体が産生できないわけではない。生後7か月～6歳に、異化の亢進する胃腸炎などで低血糖発作をきたす<sup>41)</sup>。低血糖発作時の遊離脂肪酸/総ケトン体比ははるく20を超えている。長鎖脂肪酸酸化系異常症と異なり、骨格筋所見(筋痛、高CK血症、ミオグロビン尿)は通常ない。報告例ではわずかに1～2回の発作で診断されているが、アシルカルニチン分析や尿有機酸分析で

特徴的所見がないため見逃される可能性が高い<sup>41)</sup>。アシルカルニチン分析に異常をきたさないの、新生児マススクリーニングでは見つけることはできない疾患である。

#### (b) HMGCL欠損症

HMG-CoAからケトン体を生成する反応が障害される疾患である。HMG-CoAはβ酸化のみならずロイシン代謝経路からも由来しているため、ケトン体産生の障害と共に、ロイシン中間代謝産物の蓄積がみられる。日本ではこれまでに8家系が報告されている<sup>42)~44)</sup>。本症の急性期には重篤な低血糖発作と、高アンモニア血症、アシドーシス、肝機能障害などがみられ、いわゆるReye様症候群様の臨床症状を呈する。発作中に死亡したり、その後遺症としててんかんや発達障害、脳白質病変を来すことが多い。発作間欠期は無症状である。ケトン生成が障害されているため、低血糖発作時の遊離脂肪酸/総ケトン体比は非常に高い。この疾患においては新生児マススクリーニングの1次対象疾患になっているが、約半数は新生児期とくに生後1週以内に最初の低血糖発作をきたす。しかしそのほかの半数は乳児期に飢餓、感染などに伴って発症するため、マススクリーニングによって重篤な発作を防げる可能性がある。他のケトン体代謝異常症と異なり、10歳を超えても強い低血糖発作が起こったり、成人で発症した例なども報告されており、フォローが重要である<sup>45)46)</sup>。

#### 5) ケトン体利用系疾患群

この疾患群については2007年の本誌の総説<sup>1)</sup>に詳細を記載しておりそちらを参照願いたい。とくに重要な点についてのみ記載する。

通常ケトン体産生の高まる飢餓、発熱などのストレス時に、肝臓においてケトン体は産生されるにもかかわらず、肝外組織でケトン体が代謝できないために、ケトアシドーシスを発症する。一般には低血糖を来すより早くアシドーシスが進行し、低血糖を示す例は少ない。一方ストレス反応により高血糖を呈することもある。

通常、発作時には血液ガスでpH<7.1、BE-20近い著しいケトアシドーシスで、多呼吸を伴う。急性期症状としては、意識障害、多呼吸、嘔吐などである。発作間欠期は全く無症状である。これら疾患のケトアシドーシス発作治療においては、初期治療に続き(できるだけ早く糖をいれること)、維持輸液量を10%ブドウ糖濃度と適切な電解質濃度の輸液として持続投与する。経過を観察して血糖は正常上限値を目標に管理する。血糖が高めになれば、インスリンを0.025～0.05U/kg/時で開始することも考慮する。アシドーシスの補正はpHが著しく低い場合(pH<7.1など)に考慮する。重要なのは十分な糖質でケトン体産生を抑えるこ

とである。診断治療指針は、<http://www.ketone.jp/>に掲載されている。

#### (a) SCOT 欠損症

SCOT 欠損症はケトン体であるアセト酢酸からアセトアセチル-CoA への反応が障害される。新生児期に約半数が発症し、残りは生後5~6か月から2歳ごろに感染症や飢餓に伴って発症する。本症では特徴的なアシルカルニチンパターンはなく、タンデムマスによる新生児マススクリーニングではスクリーニングされない。残存活性のないタイプでは、肝外組織ミトコンドリアにおけるケトン体の利用が全くできず、持続性ケトosis、ケトン尿がみられ、診断的価値がある<sup>47)</sup>。しかし残存活性を持つタイプでは、発作時のケトアシドーシスは残存活性のない症例と同様に重篤であるが、発作間欠期は持続性ケトosisが認められない<sup>48)49)</sup>。予後は重篤なケトアシドーシス発作中の死亡もしくは後遺症が残るかどうにかかっている。

#### (b) $\beta$ ケトチオラーゼ (T2) 欠損症

ケトン体利用におけるアセトアセチル-CoA のアセチル-CoA への開裂とイソロイシンの中間代謝が障害される。新生児期の発症はまれで、これまで世界で100例近い症例の蓄積の中で1例のみが新生児期に軽度のケトアシドーシスで診断されている<sup>50)</sup>。ほとんどは生後5~6か月から2歳頃に感染症や飢餓に伴って重篤なケトアシドーシスで発症する。本症の予後も初回発作時の死亡や後遺症がなければ良好である。このため新生児マススクリーニングで診断されると、大きな発作を未然に防ぐことが可能な疾患であり、予後を改善できる疾患である。

T2 欠損症は、日本のタンデムマス・スクリーニングで2次対象疾患にリストされている。日本のT2 欠損症はこれまで7家系9症例が報告されているが、日本では1例を除いて残存活性を持つ変異を少なくとも1アレルに持ち、軽症変異型である<sup>51)52)</sup>。この軽症変異型では発作間欠期の尿有機酸所見が軽微で見逃される可能性のあること、また発作時でさえ、特徴的な有機酸の1つであるチグリルグリシンが検出されない場合があること、タンデムマスによるアシルカルニチン分析で特徴的なC5:1, C5-OHのアシルカルニチンが上昇しない症例もあることがわかっている<sup>51)52)</sup>。このようにT2 欠損症では、完全欠損ではアシルカルニチン分析で明らかな異常が認められるが、残存活性を持つタイプは新生児マススクリーニングで見逃し例となる可能性が高いため、2次スクリーニング疾患になっている。

実際にアメリカ、オーストラリアなどでは新生児マススクリーニングによって診断された症例がその後発作を来さずに経過している。一方アメリカにおいて新

生児タンデムマススクリーニングで見逃され、のちにケトアシドーシス発作を来して診断された症例が報告され、注意喚起がなされている<sup>53)</sup>。

残存活性がなく典型的な症例は新生児マススクリーニングでC5:1, C5-OHの高値で検出され、尿有機酸分析でほぼ確実に診断可能であり、必要最小限の介入で重篤な発作を来さないで正常発達が可能であることから、このような症例だけでも見つけるというスタンスもあっていいのではないかと考える。逆に新生児タンデムマススクリーニングを受けているから、乳児期以降に重篤なケトアシドーシスを来した症例で、T2 欠損症は否定的であるとは言えないことに注意が必要である。

#### 終わりに

脂肪酸代謝異常症とケトン体代謝異常症は、著しい低血糖を伴う脳症様症状、もしくは著しいケトアシドーシス発作で発症する疾患であり、タンデムマススクリーニングにより発症前から介入することで予後を変えうる疾患が多い。今後スクリーニングが広く行われるにあたり、その診断治療ガイドラインの整備が必要となってくると考えられる。また脂肪酸 $\beta$ -酸化系障害に対してベザフィブラート投与が有効であるということが細胞レベル、および臨床レベルで報告されてきており<sup>54)~56)</sup>、今後どのような症例に対して使用していくのかの検討が必要である。

謝辞 ご校閲いただきました岐阜大学近藤直実教授、島根大学山口清次教授に深謝いたします。本稿の機会を与えていただきました日本先天代謝異常学会理事長の遠藤文夫先生に感謝いたします。

#### 文 献

- 1) 深尾敏幸. ケトン体代謝異常症：特にアセトン血性嘔吐症と鑑別すべきサクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症を中心に. 日本小児科学会雑誌 2007; 111: 723-739.
- 2) Mitchell GA, Fukao T. Chapter102 Inborn errors of ketone body metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (8th edition). New York: McGraw-Hill, 2001: 2327-2356.
- 3) Matsubara Y, Narisawa K, Tada K, et al. Prevalence of K329E mutation in medium-chain acyl-CoA dehydrogenase gene determined from Guthrie cards. Lancet 1991; 338: 552-553.
- 4) 山口清次. タンデムマスを導入した新生児スクリーニングの新時代. 小児保健研究 2006; 65: 725-732.
- 5) 山口清次. 総括研究報告書 タンデムマス導入に

- よる新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 平成23年度総括・分担研究報告書. 2012 : 3—14.
- 6) Fukao T, Song XQ, Mitchell GA, et al. Enzymes of ketone body utilization in human tissues : protein and messenger RNA levels of succinyl-coenzyme A (CoA) : 3-ketoacid CoA transferase and mitochondrial and cytosolic acetoacetyl-CoA thiolases. *Pediatr Res* 1997 ; 42 : 498—502.
  - 7) Auestad N, Korsak RA, Morrow JW, et al. Fatty acid oxidation and ketogenesis by astrocytes in primary culture. *J Neurochem* 1991 ; 56 : 1376—1386.
  - 8) Guzmán M, Blázquez C. Ketone body synthesis in the brain : possible neuroprotective effects. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004 ; 70 : 287—292.
  - 9) McNally MA, Hartman AL. Ketone bodies in epilepsy. *J Neurochem* 2012 ; 121 : 28—35.
  - 10) Maalouf M, Rho JM, Mattson MP. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain Res Rev* 2009 ; 59 : 293—315.
  - 11) Izai K, Uchida Y, Orii T, et al. Novel fatty acid beta-oxidation enzymes in rat liver mitochondria. I. Purification and properties of very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 1027—1033.
  - 12) Uchida Y, Izai K, Orii T, et al. Novel fatty acid beta-oxidation enzymes in rat liver mitochondria. II. Purification and properties of enoyl-coenzyme A (CoA) hydratase/3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/3-ketoacyl-CoA thiolase trifunctional protein. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 1034—1041.
  - 13) Morris ME, Felmlee MA. Overview of the proton-coupled MCT (SLC16A) family of transporters : characterization, function and role in the transport of the drug of abuse gamma-hydroxybutyric acid. *AAPS J* 2008 ; 10 : 311—321.
  - 14) Ganapathy V, Thangaraju M, Gopal E, et al. Sodium-coupled monocarboxylate transporters in normal tissues and in cancer. *AAPS J* 2008 ; 10 : 193—199.
  - 15) Martin PM, Gopal E, Ananth S, et al. Identity of SMCT1 (SLC5A8) as a neuron-specific Na<sup>+</sup>-coupled transporter for active uptake of L-lactate and ketone bodies in the brain. *J Neurochem* 2006 ; 98 : 279—288.
  - 16) Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA. Pathways and control of ketone body metabolism : on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004 ; 70 : 243—251.
  - 17) Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders : clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; 33 : 527—532.
  - 18) Spiekerkoetter U, Lindner UM, Santer R, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects : consensus from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009 ; 32 : 498—505.
  - 19) Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects : results from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 2009 ; 32 : 488—497.
  - 20) Nezu J, Tamai I, Oku A, et al. Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter. *Nat Genet* 1999 ; 21 : 91—94.
  - 21) Koizumi A, Nozaki J, Ohura T, et al. Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. *Hum Mol Genet* 1999 ; 8 : 2247—2254.
  - 22) Kishimoto S, Suda K, Yoshimoto H, et al. Thirty-year follow-up of carnitine supplementation in two siblings with hypertrophic cardiomyopathy caused by primary systemic carnitine deficiency. *Int J Cardiol* 2012 ; 159 : e14—15.
  - 23) Longo N, Amat di, San Filippo C, et al. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006 ; 142C : 77—85.
  - 24) Tsuburaya R, Sakamoto O, Arai N, et al. Molecular analysis of a presymptomatic case of carnitine palmitoyl transferase I (CPT I) deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening in Japan. *Brain Dev* 2010 ; 32 : 409—411.
  - 25) Yasuno T, Kaneoka H, Tokuyasu T, et al. Mutations of carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) in Japanese patients with CPT II deficiency. *Clin Genet* 2008 ; 73 : 496—501.
  - 26) Hori T, Fukao T, Kobayashi H, et al. Carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency : The time-course of blood and urinary acylcarnitine levels during initial L-carnitine supplementation. *Tohoku J Exp Med* 2010 ; 221 : 191—195.
  - 27) Rubio-Gozalbo ME, Bakker JA, Waterham HR, et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. *Mol Aspects Med* 2004 ; 25 : 521—532.
  - 28) 久保田一生, 深尾敏幸, 堀友博, 他. カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2欠損症のろ紙血清のアシルカルニチンプロファイルの経時的変化. *日児誌* 2011 ; 115 : 956—960.
  - 29) Fukao T, Watanabe H, Orii K, et al. Myopathic form of very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency : evidence for temperature-sensitive mild mutations in both mutant alleles in a Japanese girl. *Pediatr Res* 2001 ; 49 : 227—231.
  - 30) Takusa Y, Fukao T, Kimura M, et al. Identification and characterization of temperature-sensitive mild mutations in 4 VLCAD deficient patients with non-severe childhood form. *Mol Genet Metab* 2002 ; 75 : 227—234.
  - 31) Ohashi Y, Hasegawa Y, Murayama K, et al. A new diagnostic test for VLCAD deficiency using

- immunohistochemistry. *Neurology* 2004 ; 62 : 2209—2213.
- 32) Purevsuren J, Fukao T, Hasegawa Y, et al. Study of deep intronic sequence exonization in a Japanese neonate with a mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab* 2008 ; 95 : 46—51.
- 33) Sander J, Sander S, Steuerwald U, et al. Neonatal screening for defects of the mitochondrial trifunctional protein. *Mol Genet Metab* 2005 ; 85 : 108—114.
- 34) Schatz UA, Ensenauer R. The clinical manifestation of MCAD deficiency : challenges towards adulthood in the screened population. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; 33 : 513—520.
- 35) Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, et al. A novel molecular aspect of Japanese patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) : c.449-452delCTGA is a common mutation in Japanese patients with MCADD. *Mol Genet Metab* 2009 ; 96 : 77—79.
- 36) Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, et al. Clinical and Molecular Aspects of Japanese Children with Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Mol Genet Metab* in press.
- 37) Martins E, Cardoso ML, Rodrigues E, et al. Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency : the clinical relevance of an early diagnosis and report of four new cases. *J Inherit Metab Dis* 2011 ; 34 : 835—842.
- 38) Li C, Chen P, Palladino A, et al. Mechanism of hyperinsulinism in short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency involves activation of glutamate dehydrogenase. *J Biol Chem* 2010 ; 285 : 31806—31818.
- 39) Bennett MJ, Russell LK, Tokunaga C, et al. Reye-like syndrome resulting from novel missense mutations in mitochondrial medium- and short-chain l-3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase. *Mol Genet Metab* 2006 ; 89 : 74—79.
- 40) van Maldegem BT, Wanders RJ, Wijburg FA. Clinical aspects of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; 33 : 507—511.
- 41) Aledo R, Mir C, Dalton RN, et al. Refining the diagnosis of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2006 ; 29 : 207—211.
- 42) Muroi J, Yorifuji T, Uematsu A, et al. Molecular and clinical analysis of Japanese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase (HL) deficiency. *Hum Genet* 2000 ; 107 : 320—326.
- 43) 高橋朋子, 関口隆憲, 岡村和美, 他. 生後3か月で発症した3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA リアーゼ欠損症の1例. *日児誌* 2008 ; 112 : 1249—1254.
- 44) 深尾敏幸. ケトン体代謝異常症の患者調査, 酵素遺伝子診断. 総合研究報告書 先天性ケトン体代謝異常症 (HMG-CoA 合成酵素欠損症, HMG-CoA リアーゼ欠損症,  $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症, SCOT 欠損症) の発症形態と患者数の把握, 診断治療指針に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 22~23 年度 総合研究報告書. 2012 : 17—21.
- 45) Reimão S, Morgado C, Almeida IT, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency : Initial presentation in a young adult. *J Inherit Metab Dis* 2009 Feb 24. doi : 10.1007/s10545-009-1048-5.
- 46) Leung AA, Chan AK, Ezekowitz JA, et al. A Case of Dilated Cardiomyopathy Associated with 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A (HMG CoA) Lyase Deficiency. *Case Report Med* 2009 ; 2009 : 183125.
- 47) Sakazaki H, Hirayama K, Murakami S, et al. A new Japanese case of succinyl-CoA : 3-ketoacid CoA-transferase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1995 ; 18 : 323—325.
- 48) Fukao T, Shintaku H, Kusubae R, et al. Patients homozygous for the T435N mutation of succinyl-CoA : 3-ketoacid CoA transferase (SCOT) do not show permanent ketosis. *Pediatr Res* 2004 ; 56 : 858—863.
- 49) Fukao T, Ishii T, Amano N, et al. A neonatal onset succinyl-CoA : 3-ketoacid CoA transferase (SCOT)-deficient patient with T435N and c.658-666dupAACGTGATT p.N220\_I222dup mutations in the OXCT1 gene. *J Inherit Metab Dis* 2010 ; 33 : 636.
- 50) Fukao T, Scriver CR, Kondo N. The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (beta-ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. *Mol Genet Metab* 2001 ; 72 : 109—114.
- 51) Fukao T, Zhang G-X, et al. The mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency in Japanese patients : urinary organic acid and blood acylcarnitine profiles under stable conditions have subtle abnormalities in T2-deficient patients with some residual T2 activity. *J Inherit Metab Dis* 2003 ; 26 : 423—431.
- 52) Fukao T, Maruyama S, Ohura T, et al. Three Japanese patients with beta-ketothiolase deficiency whoshare a mutation, c.431A>C(H144P) in ACAT1 : subtle abnormality in urinary organic acid analysis and blood acylcarnitine analysis using tandem mass spectrometry. *JIMD reports* 2012 ; 3 : 107—115.
- 53) Sarafoglou K, Matern D, Redlinger-Grosse K, et al. Siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency not identified by newborn screening. *Pediatrics* 2011 ; 128 : e246—250.
- 54) Bonnefont JP, Bastin J, Laforêt P, et al. Long-term follow-up of bezafibrate treatment in patients with the myopathic form of carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency. *Clin Pharmacol Ther* 2010 ; 88 : 101—108.
- 55) Bonnefont JP, Bastin J, Behin A, et al. Bezafibrate for an inborn mitochondrial beta-oxidation defect. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 838—840.
- 56) Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, et al. Bezafi-

brate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders : Evalu-

ation by in vitro probe acylcarnitine assay. Mol Genet Metab 2012 in press.

---

## タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値 —各指標の施設間差の検討—

花井潤師<sup>1)</sup>、野町祥介<sup>1)</sup>、高橋広夫<sup>1)</sup>、三觜 雄<sup>1)</sup>、佐々木純子<sup>2)</sup>、磯部充久<sup>3)</sup>、石毛信之<sup>4)</sup>、穴澤 昭<sup>4)</sup>、安片恭子<sup>5)</sup>、木下洋子<sup>6)</sup>、山上祐次<sup>6)</sup>、酒本和也<sup>7)</sup>、田崎隆二<sup>8)</sup>、小林弘典<sup>9)</sup>、山口清次<sup>9)</sup>、重松陽介<sup>10)</sup>

- 1) 札幌市衛生研究所, 2) 公益財団法人岩手県予防医学協会, 3) さいたま市健康科学研究センター  
4) 公益財団法人東京都予防医学協会, 5) 公益財団法人ちば県民保健予防財団  
6) 公益財団法人神奈川県予防医学協会, 7) 大阪市環境保健協会  
8) 一般財団法人化学及血清療法研究所, 9) 島根大学小児科  
10) 福井大学医学部看護学科健康科学

### 【要 旨】

タンデムマス・スクリーニングにおいて、カットオフ値の標準化の可能性を統計学的手法により検討するため、検査データから直接ヒストグラムや基礎統計量を計算することができるワークシートを作成し、事業もしくは研究的にタンデムマス・スクリーニングを開始している国内10施設の各指標の正常値の分布、陽性率等を比較した。

その結果、前処理条件、測定機器、内標の違いなどにより、正常値の分布、陽性率は必ずしも同一の傾向を示さない場合があることが確認された。そのため、カットオフ値の設定に当たっては、前処理法や測定条件に応じて、各指標ごとの正常値分布や陽性率を確認し、適正なカットオフ値を設定するとともに、一定期間ごとに、正常値分布を確認するなどの内部精度管理を実施すべきであると考える。

### 【キーワード】

タンデムマス・スクリーニング、カットオフ値、正常値、ヒストグラム

### 緒 言

タンデム質量分析計を用いる新生児マス・スクリーニング（以下、タンデムマス・スクリーニング）においては、各対象疾患をそれぞれ一つの検査指標で判定する従来の検査とは異なり、一回の検査で得られる複数の指標により、多種

類の疾患について同時に判定を行う必要がある。現在、厚生労働研究班などを中心に、検査法やカットオフ値の標準化の検討を行っている<sup>1,2)</sup>。しかし、カットオフ値の標準化を行う場合、測定機器の種類や前処理方法、使用する内部標準物質（以下、内標）の違いなどによる測定値の分布に、大きな違いがないことが前提となる。

今回、厚生労働科学研究班「タンデムマス導入による新生児マス・スクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究」の分担研究「タンデムマス診断精度向上・維持、対象疾患設定に関する研究」（研究分担者 重松陽介）の一環として、タンデムマス・スクリーニングを開始している10施設について、共通の統計処理によ

### <連絡先>

花井 潤師  
〒003-8505 札幌市白石区菊水9条1丁目  
札幌市衛生研究所保健科学課  
Tel:011-841-7672 Fax:011-841-7073  
E-mail: junji.hanai@city.sapporo.jp



る正常値のヒストグラムを作成し、前処理法や測定機器による各指標の分布の違いや各疾患ごとの陽性率などを確認した<sup>3)</sup>。その結果、カットオフ値の標準化の可能性と問題点、今後、タンデムマス・スクリーニングを導入にあたって、考慮すべき重要な知見が得られたので報告する。

方法

(1) 調査内容

各指標について、ヒストグラム、基礎統計量、カットオフ値、陽性率、精査率を調査した。

(2) 対象施設と対象データ

対象施設は、すでにタンデムマス・スクリーニングを開始している10施設（施設A～施設J）で、対象データは初回採血検体による検査結果から患者検体のものを除いた測定値とした。各施設のタンデムマスの測定条件と対象検体数を表1に記載した。

(3) 対象とした指標

アミノ酸：Val, Leu+Ile, Met, Phe, Cit

アシルカルニチン：C0, C2, C3, C5, C5-DC, C5-OH, C8, C10, C14:1, C16

アシルカルニチン比：C3/C2, C14:1/C2, C0/(C16+C18), (C16+18:1)/C2, C8/C10

(4) ヒストグラム作成ワークシート

ヒストグラム作成ワークシートは、神経芽細胞腫スクリーニングのカットオフ値を検討する際に作成<sup>4)</sup>したものをタンデムマス・スクリーニング用に改良し、各施設に配布した。

ワークシートは、生データを貼り付けること

により、直接ヒストグラムや基礎統計量を計算し、表示することが可能なもので、かつカットオフ値や度数分布の刻み幅を変更できるよう汎用性を持たせた。また、1回のデータ処理で4種類の指標について処理可能なものを用いた。

結果シートにはヒストグラムに加え、パラメトリックな統計量として平均（以下M）と標準偏差（以下SD）を計算し、 $M \pm 3SD$ を超える測定値を1回棄却した残りのデータのM, SDから、 $M + 3SD$ ,  $M + 5SD$ ,  $M + 7SD$ を計算した。さらに、ノンパラメトリックな統計量として、99パーセンタイル（以下、%タイル）、99.5%タイル、99.9%タイルを算出した。また、それぞれの値に対する陽性数及び陽性率を表示した。その他に中央値とともに、カットオフ値について、中央値の何倍かを示す指標MOM（Multiple of Median）を表示した。

結果

(1) 正常値の分布

ヒストグラム作成ワークシートの集計結果は、各指標ごとに各施設のヒストグラムを一覧表で示すことにより、平均値や中央値などの施設間の絶対値が比較可能であり、さらに、ヒストグラムの形状を比較することにより、施設間の測定値のばらつき具合が目視的に比較可能であった。図1にC3/C2比の集計結果を例示した。

(2) カットオフ値

タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値については、厚生労働研究班の検討結果とし

表1. 各施設のタンデムマス測定条件

施設名	前処理法	タンデムマス機種名	内部標準物質	対象検体数
A	誘導体化法	Quattro micro API (Waters Corporation,USA)	CILのSetA, SetB	14,223
B	非誘導体化法	TQ detector (Waters Corporation,USA)	CILのSetA OP, SetB OP	8,804
C	誘導体化法	Premier XE (Waters Corporation,USA)	CILのSetA OP, SetB OP	715
D	誘導体化法	Quattro micro API (Waters Corporation,USA)	CILのSetA, SetB	17,692
E	誘導体化法	API 3200 (AB Sciex)	CILのSetA, SetB	34,389
F	誘導体化法	API 3200 (AB Sciex)	CILのSetA, SetB	5,530
G	非誘導体化法	TQ detector (Waters Corporation,USA)	CILのSetA OP, SetB OP	16,117
H	非誘導体化法	API4000 (AB Sciex)	自家製	4,089
I	誘導体化法	TQ detector (Waters Corporation,USA)	CILのSetA, SetB	17,401
J	非誘導体化法	TQ detector (Waters Corporation,USA)	NeoBase MSMS kit (Perkin Elmer)	58,729

て、重松らが提示しているカットオフ値（以下、参考値<sup>1)</sup>）をベースに、各施設が独自に設定したり、指標を変更していることが確認された(表2).

### (3) 全施設の平均値、陽性率等の比較

全施設のすべての指標について、平均、標準偏差、陽性数、陽性率をまとめた(表3).

### (4) 各施設の特徴

ヒストグラムや陽性率に関して、各施設にはそれぞれ固有の特徴があり、前処理法や内標などの違いによる共通の傾向は認められなかった(表4).

### (5) 誘導体化の有無による特徴

誘導体化と非誘導体化の前処理法の違いによる各指標の特徴を検討した結果、特徴の認められた指標について以下に記載した(表5).

- ① Leu+Ile濃度：非誘導体化による場合、誘導体化より高値傾向を示すと言われているが、両群の平均値に目立った違いは認められなかった.
- ② C5-DC濃度：参考値のカットオフ値では、誘導体化法 $0.2\mu\text{M}$ 、非誘導体化法 $0.25\mu\text{M}$ となっているが、非誘導体化施設の平均値が誘導体化施設の約2倍、特に施設B、Gで陽性率が高値であった.
- ③ C14:1陽性率：前処理法を問わず、カットオフ値 $0.4\mu\text{M}$ が全国的に用いられているが、誘導体化法施設の陽性率は、非誘導体化法施設の5.48倍であった.
- ④ C3/C2比の99.9%タイル：比の指標は施設間差があまり生じないと考えられるが、99.9%タイルを比較すると、施設Jの99.9%タイルは施設Cの1.64倍であった.

### (6) 各施設の陽性率、精査率の比較

各施設の疾患ごとの陽性率、精査率を集計した結果（検体数の少ない施設Cを比較から除く）、施設別の陽性率の平均は最低0.206%（施設A）から1.055%（施設D）であった(表6). また、精査率は、最低0.022%（施設A）から最高0.116%（施設J）であった. 疾患別には、カルニチントランスポーター異常症(0.143%)、イソ吉草酸血症(0.129%)の陽性率が高かった. また、精査率は、複合カルボキシラーゼ欠損症など

(0.013%)、プロピオン酸・メチルマロン酸血症、極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症(VLCAD)(0.009%)などが高い傾向であった.

## 考 察

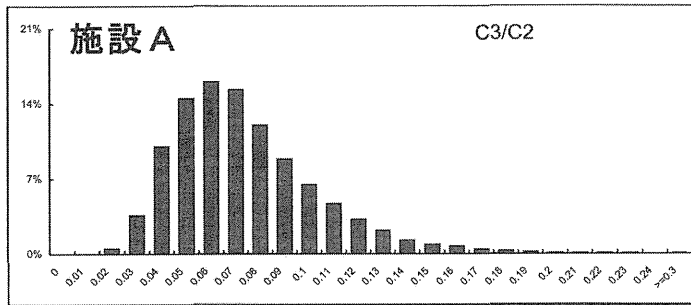
マス・スクリーニングにおいて設定するカットオフ値は、基礎検討段階において、正常群の測定データを集積した上で、統計学的手法により、例えばM+3SDや99%タイルなどと設定し、陽性率、感度、特異度などの検査精度を確認する必要がある<sup>5,6)</sup>. 特に、タンデムマス・スクリーニング開始する際には、前もって各指標のカットオフ値の適正さを十分検討することが重要である.

現在、タンデムマス・スクリーニングを実施している施設においては、重松らがタンデムマス・スクリーニングの発見患者の分析値をもとに設定した参考値に、各施設の条件で得られた測定値分布を踏まえて、これに修正を加えることでカットオフ値の適正性を確保してきた.

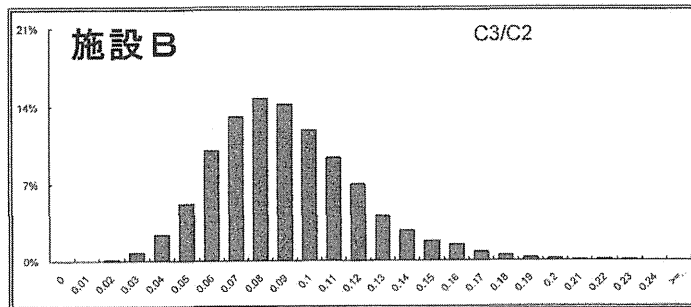
しかしながら、これまで、各施設ごとの指標の正常値の分布等を集約して、施設間差について検討したことがなく、今回共通のツールを用いて、初めてこれらの比較検討が可能となった. その結果、前処理における誘導体化の有無、測定機器の違い、用いている内標の違いなどから、多くの指標において異なった傾向が認められた. さらに、同じカットオフ値を用いても、検査の陽性率が異なる指標もあり、カットオフ値を標準化して、統一したカットオフ値を用いることが必ずしも適当ではない場合があることが確認された.

このことは、カットオフ値の適正性を確認せずにスクリーニングを行った場合には、偽陽性、偽陰性の双方を増大させる危険性があることを意味しており、その場合、不要な再採血や患者の見逃しなどによりタンデムマス・スクリーニングの信頼性を大きく損なう原因となりうる.

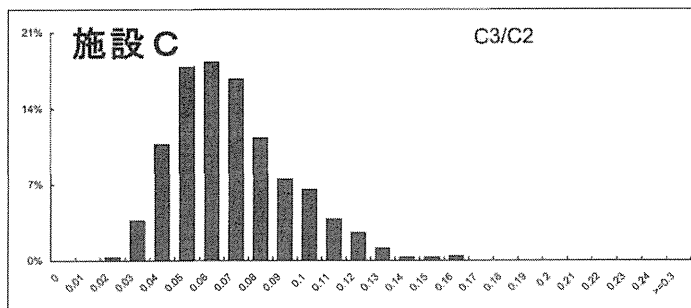
なお、各施設の陽性率における全施設の集計において、最も陽性率が高かったのはC5を指標としたイソ吉草酸血症疑いであったが、これは新生児に対しピボキシル系抗生剤を使用した



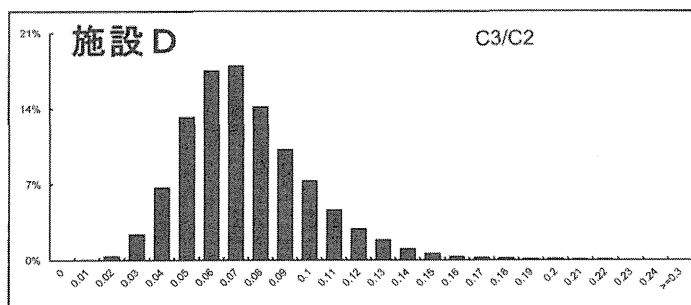
C3/C2		C3/C2	
棄却前	N	14,282	
	Mean	0.079	
	SD	0.030	3SD棄却範囲
棄却後	N	14,109	>0.00
	Mean	0.078	<0.17
	SD	0.027	陽性数(率)
	M+3SD	0.159	280 (1.96%)
	M+5SD	0.213	31 (0.22%)
	M+7SD	0.267	6 (0.04%)
	99%タイル	0.175	143 (1.00%)
	99.5%タイル	0.190	71 (0.50%)
	99.9%タイル	0.228	15 (0.11%)
	Cut-off	0.250	7 (0.0%)
	Midian	0.074	
	Cut-off	3.394	MoM(Multiple of Median)



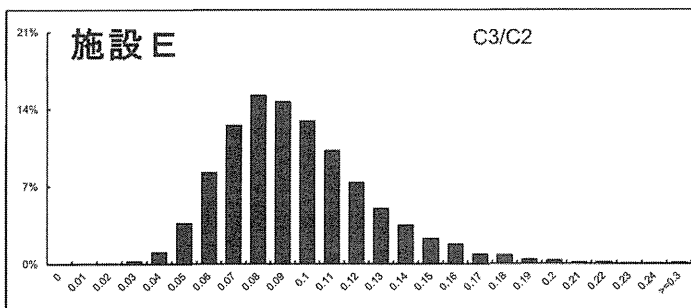
C3/C2		C3/C2	
棄却前	N	8,803	
	Mean	0.097	
	SD	0.030	3SD棄却範囲
棄却後	N	8,727	>0.01
	Mean	0.086	<0.19
	SD	0.028	陽性数(率)
	M+3SD	0.181	116 (1.32%)
	M+5SD	0.237	6 (0.07%)
	M+7SD	0.294	2 (0.02%)
	99%タイル	0.187	88 (1.00%)
	99.5%タイル	0.204	45 (0.51%)
	99.9%タイル	0.234	9 (0.10%)
	Cut-off	0.250	4 (0.0%)
	Midian	0.093	
	Cut-off	2.690	MoM(Multiple of Median)



C3/C2		C3/C2	
棄却前	N	716	
	Mean	0.074	
	SD	0.024	3SD棄却範囲
棄却後	N	711	>0.00
	Mean	0.073	<0.15
	SD	0.023	陽性数(率)
	M+3SD	0.141	7 (0.98%)
	M+5SD	0.187	0 (0.00%)
	M+7SD	0.232	0 (0.00%)
	99%タイル	0.139	8 (1.12%)
	99.5%タイル	0.157	4 (0.56%)
	99.9%タイル	0.165	1 (0.14%)
	Cut-off	0.250	0 (0.0%)
	Midian	0.069	
	Cut-off	3.597	MoM(Multiple of Median)



C3/C2		C3/C2	
棄却前	N	17,692	
	Mean	0.080	
	SD	0.026	3SD棄却範囲
棄却後	N	17,524	>0.00
	Mean	0.079	<0.16
	SD	0.024	陽性数(率)
	M+3SD	0.150	260 (1.47%)
	M+5SD	0.198	38 (0.21%)
	M+7SD	0.246	1 (0.01%)
	99%タイル	0.158	177 (1.00%)
	99.5%タイル	0.177	89 (0.50%)
	99.9%タイル	0.209	18 (0.10%)
	Cut-off	0.250	1 (0.0%)
	Midian	0.076	
	Cut-off	3.299	MoM(Multiple of Median)



C3/C2		C3/C2	
棄却前	N	34,389	
	Mean	0.096	
	SD	0.030	3SD棄却範囲
棄却後	N	34,017	>0.00
	Mean	0.095	<0.19
	SD	0.028	陽性数(率)
	M+3SD	0.179	639 (1.86%)
	M+5SD	0.235	50 (0.15%)
	M+7SD	0.291	8 (0.02%)
	99%タイル	0.190	372 (1.08%)
	99.5%タイル	0.200	244 (0.71%)
	99.9%タイル	0.240	50 (0.15%)
	Cut-off	0.220	111 (0.3%)
	Midian	0.090	
	Cut-off	2.444	MoM(Multiple of Median)

図1. 施設別ヒストグラム出力例 (1)

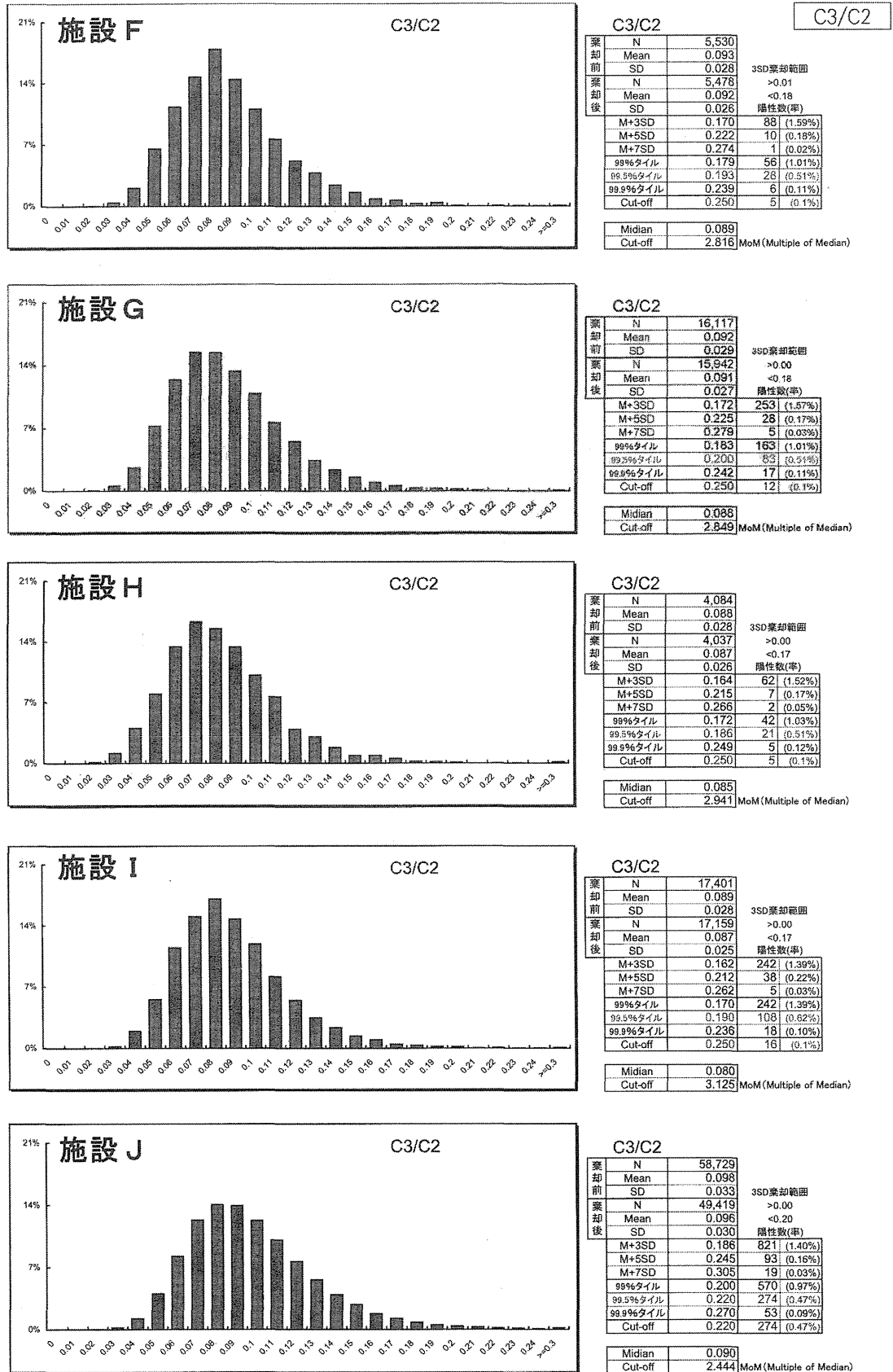


図1. 施設別ヒストグラム出力例 (2)

表2. 各施設のカットオフ値

疾患名	測定項目 <sup>1)</sup>	参考値(H施設)	A施設	B施設	C施設	D施設	E施設	F施設	G施設	I施設	J施設 <sup>3)</sup>		
一次対象疾患	フェニルケトン尿症	Phe	180	120	180	121	120	121	150	100	180	130	
	メープルシロップ尿症	Leu+Ile	350	350	350	350	350	305	350	350	350	350	
		Val	250	250	250	250	250	250	280	250	250	360	
	ホモシスチン尿症	Met	80	50	80	60	70	67	80	50	80	60	
	シトルリン血症	Cit	100	100	100	100	100	65	60	100	50	85	
	アルギニノコハク酸尿症	Cit	100	ASA>100	100	100	100	65	60	100	50	20	
	プロピオン酸/メチルマロン酸血症	C3/C2	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.22	0.25	0.25	0.25	0.25	0.22
		C3	3.6	— <sup>2)</sup>	3.6	5	5	4.2	3.6	3.6	3.5	4.2	
	イソ吉草酸血症	C5	1	1	1	1	1	0.7	1	1	1	1	
	複合カルボキシラーゼ欠損症など	C5-OH	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	グルタル酸尿症 I 型	C5-DC	0.25	0.25	0.25	0.3	0.25	0.15	0.25	0.25	0.25	0.25	
	MCAD	C8	0.3	0.3	0.3	0.27	0.3	0.35	0.3	0.3	0.3	0.3	
		C8/C10	1.4	<0.5	1	1.4	1	—	1.4	1.4	1	1.8	
	VLCAD	C14:1	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	
		C14:1/C2	0.013	—	0.013	0.013	0.013	—	0.013	0.013	0.013	0.02	
LCHAD	C16-OH	0.1	0.1	0.1	0.1	0.05	0.2	0.1	0.1	0.05	0.08		
	C18:1OH	0.1	—	0.1	0.1	0.05	—	0.1	0.1	0.05	0.05		
CPT-1	C0/(C16+C18)	100	100	100	100	100	—	100	100	100	40		
二次対象疾患	シトルリン欠損症	Cit	38	40	36	40	40	65	—	38	50	85	
		Cit/Ser	0.25	—	0.25	0.25	0.24	—	—	0.25	0.25	90	
		Tyr	200	—	200	200	—	—	—	200	200	570	
		Phe	120	—	120	120	—	121	—	120	120	130	
		Met	80	—	80	80	—	67	—	80	80	80	
	3-ケトチオラーゼ欠損症	C5:1	0.025	0.1	0.01	0.01	0.09	0.2	—	0.01	0.025	0.05	
		C5-OH	0.6	—	1	1	1	1	—	1	0.6	1	
	グルタル酸尿症 II 型	C8	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.35	—	0.3	0.3	0.3	
		C10	0.4	0.5	0.4	0.5	0.5	0.35	—	0.4	0.4	0.4	
		C12	0.4	—	0.4	0.4	—	—	—	0.4	0.4	0.4	
		C10/C2	0.014	—	0.014	0.014	—	—	—	0.014	0.014	—	
	CPT-2/TRANS	C16	3	8	3	6.5	3	7	—	3	3	3.5	
		(C16+18:1)/C2	0.62	C18>3	0.62	0.62	0.5	—	—	0.62	0.62	0.6	
	カルニチントランスポーター異常症	C0	<10	<9	<10	<9	<9	<8	—	<8	<10	<9	

測定値の単位はμM. ただし, C3/C2などの比の場合は単位なし.

1)複数の測定項目がある場合はすべてがカットオフ値を超えた場合, 陽性と判定. ただし, シトルリン欠損症はCit以外はどれかの項目がカットオフ値を超えた場合, 陽性と判定.

2)指標として用いない場合

3)測定項目以外の指標を組み合わせて判定するとともに, 生データをチェックして, 明らかに疾患と思えないものは除外.

表3. 全施設のタンデムマス各指標の平均, 標準偏差, 陽性率一覧 (1)

(比以外の単位:  $\mu\text{M}$ )

施設名	Val			陽性数		陽性率		Leu+Ile			陽性数		陽性率	
	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%				
A	105.62	28.18	250	4	0.03%	179.45	40.48	350	9	0.06%				
B	150.83	39	250	138	1.57%	168.70	44.09	300	68	0.77%				
C	106.89	32.38	250	1	0.14%	154.27	32.73	300	0	0.00%				
D	146.84	35.49	250	187	1.06%	180.55	42.47	350	36	0.20%				
E	134.63	32.07	250	87	0.25%	179.00	36.18	305	76	0.22%				
F	124.04	26.57	280	3	0.05%	154.13	27.44	350	1	0.02%				
G	160.92	34.53	250	287	1.78%	150.84	36.57	350	18	0.11%				
H	133.41	32.41	250	28	0.68%	173.89	43.44	350	13	0.32%				
I	129.01	32.49	250	10	0.06%	183.62	47.41	350	15	0.09%				
J	138.87	37.58	350	22	0.04%	156.76	40.65	360	43	0.07%				

施設名	Met			陽性数		陽性率		Phe			陽性数		陽性率	
	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%				
A	18.73	4.44	50	1	0.01%	46.71	9.57	120	4	0.03%				
B	20.76	5.52	80	1	0.01%	43.56	9.57	120	4	0.05%				
C	23.19	9.08	60	2	0.28%	45.68	17.05	121	1	0.14%				
D	21.79	5.28	70	2	0.01%	47.64	11.65	120	15	0.08%				
E	25.08	6.06	67	3	0.01%	42.12	8.91	121	5	0.01%				
F	24.28	5.05	80	0	0.00%	43.49	8.79	150	1	0.02%				
G	19.81	5.32	50	6	0.04%	45.27	8.97	100	10	0.06%				
H	18.33	4.72	80	0	0.00%	51.00	11.57	180	0	0.00%				
I	23.94	5.93	80	1	0.01%	47.09	9.07	180	1	0.01%				
J	17.53	6.51	60	11	0.02%	51.46	13.77	150	27	0.05%				

施設名	Cit			陽性数		陽性率		C2			陽性数		陽性率	
	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%				
A	11.16	3.60	40	5	0.04%	29.24	10.00	50	535	3.76%				
B	13.57	5.26	36	36	0.41%	20.71	6.28	50	17	0.19%				
C	11.49	8.18	40	0	0.00%	25.83	7.66	50	8	1.12%				
D	10.93	3.78	40	20	0.11%	20.81	6.19	50	30	0.17%				
E	12.92	5.11	65	3	0.01%	25.78	8.12	50	448	1.30%				
F	12.10	3.86	60	1	0.02%	19.18	5.46	50	3	0.05%				
G	13.58	4.16	40	14	0.09%	18.14	5.72	40	14	0.09%				
H	14.24	4.23	100	1	0.02%	16.18	5.13	30	68	1.66%				
I	11.64	3.52	50	1	0.01%	24.31	6.59	50	73	0.42%				
J	14.31	7.70	65	40	0.07%	13.87	5.10	45	18	0.03%				

施設名	C3			陽性数		陽性率		C3/C2			陽性数		陽性率	
	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%				
A	2.20	0.86	5	142	1.00%	0.079	0.030	0.25	7	0.05%				
B	1.96	0.76	3.6	263	2.99%	0.097	0.030	0.25	4	0.05%				
C	1.84	0.65	5	0	0.00%	0.074	0.024	0.25	0	0.00%				
D	1.62	0.64	5	23	0.13%	0.080	0.026	0.25	1	0.01%				
E	2.42	0.99	4.2	1,615	4.70%	0.096	0.030	0.22	111	0.32%				
F	1.74	0.62	3.6	69	1.25%	0.093	0.028	0.25	5	0.09%				
G	1.62	0.61	3.6	157	0.97%	0.092	0.029	0.25	12	0.07%				
H	1.39	0.52	3.6	19	0.46%	0.088	0.028	0.25	5	0.12%				
I	2.11	0.78	3.5	922	5.30%	0.089	0.028	0.25	16	0.09%				
J	1.30	0.52	4.2	51	0.09%	0.098	0.033	0.22	274	0.47%				

施設名	C5			陽性数		陽性率		C5-DC			陽性数		陽性率	
	mean	SD	cutoff	n	%	mean	SD	cutoff	n	%				
A	0.14	0.07	1	3	0.02%	0.04	0.02	0.20	1	0.01%				
B	0.13	0.07	1	4	0.05%	0.10	0.04	0.25	24	0.27%				
C	0.13	0.06	1	0	0.00%	0.09	0.03	0.30	1	0.14%				
D	0.14	0.19	1	9	0.05%	0.05	0.02	0.25	2	0.01%				
E	0.16	0.09	0.7	82	0.24%	0.03	0.01	0.15	10	0.03%				
F	0.14	0.16	1	11	0.20%	0.03	0.01	0.25	0	0.00%				
G	0.12	0.12	1	20	0.12%	0.10	0.03	0.25	46	0.29%				
H	0.15	0.08	1	0	0.00%	0.10	0.03	0.25	3	0.07%				
I	0.15	0.14	1	43	0.25%	0.05	0.02	0.25	1	0.01%				
J	0.12	0.12	1	37	0.06%	0.09	0.03	0.20	162	0.28%				

表3. 全施設のタンデムマス各指標の平均, 標準偏差, 陽性率一覽 (2)

(比以外の単位:  $\mu$ M)

施設名	C5-OH					C8				
	mean	SD	cutoff	陽性数 n	陽性率 %	mean	SD	cutoff	陽性数 n	陽性率 %
A	0.11	0.03	1	1	0.01%	0.06	0.03	0.3	5	0.04%
B	0.22	0.09	1	1	0.01%	0.10	0.03	0.3	5	0.06%
C	0.16	0.06	1	0	0.00%	0.09	0.03	0.27	2	0.28%
D	0.13	0.04	1	0	0.00%	0.08	0.03	0.3	14	0.08%
E	0.14	0.05	1	1	0.00%	0.07	0.03	0.35	8	0.02%
F	0.12	0.04	1	1	0.02%	0.07	0.03	0.3	6	0.11%
G	0.22	0.07	1	2	0.01%	0.12	0.03	0.3	9	0.06%
H	0.14	0.05	1	0	0.00%	0.05	0.02	0.3	2	0.05%
I	0.11	0.04	0.6	1	0.01%	0.08	0.04	0.3	48	0.28%
J	0.16	0.07	0.5	28	0.05%	0.06	0.03	0.3	33	0.06%

施設名	C10					C14:1				
	mean	SD	cutoff	陽性数 n	陽性率 %	mean	SD	cutoff	陽性数 n	陽性率 %
A	0.12	0.06	0.5	26	0.18%	0.08	0.04	0.4	4	0.03%
B	0.12	0.05	0.4	20	0.23%	0.05	0.04	0.4	2	0.02%
C	0.13	0.06	0.5	1	0.14%	0.09	0.04	0.4	1	0.14%
D	0.11	0.06	0.5	19	0.11%	0.10	0.06	0.4	32	0.18%
E	0.10	0.05	0.35	184	0.54%	0.11	0.05	0.4	22	0.06%
F	0.12	0.06	0.4	27	0.49%	0.11	0.04	0.4	10	0.18%
G	0.11	0.05	0.4	22	0.14%	0.08	0.03	0.4	4	0.02%
H	0.09	0.03	0.35	2	0.05%	0.08	0.03	0.4	0	0.00%
I	0.13	0.07	0.4	156	0.90%	0.10	0.04	0.4	33	0.19%
J	0.07	0.04	0.4	53	0.09%	0.06	0.03	0.3	74	0.13%

施設名	C16					C14:1/C2				
	mean	SD	cutoff	陽性数 n	陽性率 %	mean	SD	cutoff	陽性数 n	陽性率 %
A	2.54	0.86	8	0	0.00%	0.0030	0.0016	0.013	19	0.13%
B	2.40	0.87	8	1	0.01%	0.0025	0.0018	0.013	18	0.20%
C	2.54	0.86	6.5	0	0.00%	0.0034	0.0016	0.013	1	0.14%
D	2.45	0.85	6	22	0.12%	0.0052	0.0028	0.013	152	0.86%
E	2.47	0.87	7	8	0.02%	-	-	-	-	-
F	2.76	0.93	8	0	0.00%	0.0060	0.0021	0.013	45	0.81%
G	2.36	0.77	3	2,952	18.32%	0.0044	0.0017	0.013	43	0.27%
H	2.50	0.86	3.2	747	18.27%	0.0055	0.0020	0.013	24	0.59%
I	2.54	0.84	3	4,486	25.78%	0.0042	0.0017	0.013	48	0.28%
J	2.51	0.91	6	181	0.31%	0.0046	0.0022	0.02	65	0.11%

施設名	C0					C0/(C16+C18)				
	mean	SD	cutoff	陽性数 n	陽性率 %	mean	SD	cutoff	陽性数 n	陽性率 %
A	32.11	11.50	9	1	0.01%	10.35	4.81	100	0	0.00%
B	22.36	6.73	9	35	0.40%	7.84	3.18	100	0	0.00%
C	22.40	7.51	9	0	0.00%	7.33	2.91	100	0	0.00%
D	21.68	6.97	9	70	0.40%	7.53	3.24	100	0	0.00%
E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
G	22.21	6.97	8	13	0.08%	8.03	4.13	100	0	0.00%
H	27.55	8.15	10	4	0.10%	8.98	4.10	100	0	0.00%
I	25.23	7.84	10	18	0.10%	8.38	3.37	100	0	0.00%
J	25.22	8.08	9	90	0.15%	8.66	4.18	40	89	0.15%

施設名	(C16+C18:1)/C2					C8/C10				
	mean	SD	cutoff	陽性数 n	陽性率 %	mean	SD	cutoff	陽性数 n	陽性率 %
A	0.162	0.045	0.62	0	0.00%	0.56	0.18	1.4	30	0.21%
B	0.118	0.039	0.62	2	0.02%	-	-	-	-	-
C	-	-	-	-	-	0.74	0.29	1.4	10	1.40%
D	0.180	0.045	0.5	5	0.03%	0.73	0.24	1	1,730	9.78%
E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F	-	-	-	-	-	0.60	0.14	1.4	2	0.04%
G	0.211	0.051	0.62	2	0.05%	-	-	-	-	-
H	0.250	0.065	0.63	3	0.07%	-	-	-	-	-
I	0.157	0.036	0.62	0	0.00%	-	-	-	-	-
J	0.299	0.084	0.65	125	0.21%	0.77	0.19	1.8	61	0.30%

表4. 各施設のタンデムマス指標の特徴

A施設	Valの低値と、C0、C2、C3の高値が特徴的(C2、C3はE施設も同じ傾向)。C2はほかに比べて、特にすそを引いている。
B施設	C5-DCの陽性率が高い。(参考値で推奨されている非誘導体化カットオフ「0.25」を用いている)
C施設	検体数が少ないため、ヒストグラムの形状がひずんでいるものがあった。
D施設	C3/C2の陽性率が低い(0.006%)
E施設	C3/C2の陽性率が高い(0.323%)、C5の陽性率が高い。
F施設	SDが小さく、アミノ酸はほとんどカットオフ値を超えない傾向。
G施設	「Valの平均値 > Leu+Ileの平均値」は普通と逆の傾向(非誘導体化法ではLeu+Ileが高値になる)
	C5-DCの陽性率が高い。(参考値で推奨されている非誘導体化カットオフ「0.25」を用いている)
I施設	C5の陽性率が高い。C5-OHのヒストグラムがいびつ。
	平均、カットオフ値に差がないにもかかわらず、C8の陽性率が高い。
J施設	C3、C2は低値傾向。C3/C2は高値傾向で、陽性率が高め。
	C14:1、C0/(C16+C18)、C3/C2などで独自のカットオフ値を使用しており、陽性率は高めの傾向。

H施設は参考値の施設であるため除く。

表5. 誘導体化の有無によるタンデムマス指標の特徴

①Leu+Ile濃度 (単位: $\mu\text{M}$ )				②C5-DC濃度 (単位: $\mu\text{M}$ )			
誘導体化	平均	非誘導体化	平均	誘導体化	平均	非誘導体化	平均
A施設	179.45	B施設	168.70	A施設	0.04	B施設	0.10
C施設	154.27	G施設	150.84	C施設	0.09	G施設	0.10
D施設	180.55	J施設	183.62	D施設	0.05	J施設	0.08
E施設	179.00	H施設	173.89	E施設	0.03	H施設	0.10
F施設	154.13			F施設	0.03		
I施設	183.63			I施設	0.05		
平均	171.84	平均	169.26	平均	0.05	平均	0.10

③C14:1陽性率				④C3/C2比の99.9%タイル			
誘導体化	陽性率	非誘導体化	陽性率	誘導体化	99.9%タイル	非誘導体化	99.9%タイル
A施設	0.03%	B施設	0.02%	A施設	0.228	B施設	0.234
C施設	0.14%	G施設	0.02%	C施設	0.165	G施設	0.242
D施設	0.18%	J施設	*	D施設	0.209	J施設	0.270
E施設	0.06%	H施設	0.00%	E施設	0.240	I施設	0.249
F施設	0.18%			F施設	0.239		
I施設	0.19%			I施設	0.236		
合計	0.11%	合計	0.02%	平均	0.220	平均	0.249

\*H施設は別のカットオフ値を使用

場合、ピバロイルカルニチンをC5として検出してしまうためであると考えられる<sup>7)</sup>。このことは、C5陽性例においては、医療機関から抗生剤使用の有無を確認することが必要であるというだけでなく、一般的な新生児への抗生剤投与の危険性について、医療機関へ周知することが併せて重要であること<sup>8)</sup>を示すものであることにも触れておく。

今後、新たにタンデムマス・スクリーニングを開始する施設にあつては、厚生労働省研究班などで提示されたカットオフ値を参考値とする際に、

統計学的手法により、自施設の各指標の正常値の分布、平均値、SD等の特徴を把握したうえで、適切なカットオフ値を設定する必要がある。さらに、各施設においては、一定期間ごとに、正常値の分布を確認し、再採血率や精査率を確認するなどの内部精度管理を実施し、カットオフ値の適正さを継続的に確認することが重要である。

#### 謝辞

この研究は、厚生労働科学研究費補助金 成



表6. 各施設の陽性率, 精査率

疾患名	全体				A施設				B施設				C施設				D施設			
	陽性		精査		陽性		精査		陽性		精査		陽性		精査		陽性		精査	
	数	率	数	率	数	率	数	率	数	率	数	率	数	率	数	率	数	率	数	率
フェニルケトン尿症	85	0.045%	8	0.004%	3	0.022%	2(1)*	0.015%			1	0.140%			15	0.086%				
メープルシロップ尿症	61	0.032%	5	0.003%					11	0.128%	1	0.012%			18	0.103%				
ホモシステイン尿症	34	0.018%	7	0.004%	1	0.007%			1	0.012%	1	0.012%	2	0.280%	2	0.011%				
シトルリン血症	31	0.016%	10	0.005%					1	0.012%	1	0.012%								
アルギニノコハク酸尿症	6	0.003%	0	0.000%																
プロピオン酸/メチルマロン酸血症	124	0.065%	18	0.009%	6	0.044%								1	0.006%	1	0.006%			
イソ吉草酸血症	245	0.129%	8	0.004%	5	0.037%			2	0.023%				9	0.051%					
複合カルボキシラーゼ欠損症など	39	0.021%	24	0.013%					1	0.012%	1	0.012%								
グルタル酸尿症 I 型	88	0.046%	3	0.002%	1	0.007%			8	0.093%			1	0.140%	2	0.011%				
MCAD	27	0.014%	8	0.004%	2	0.015%	1(1)	0.007%	1	0.012%			2	0.280%	2(2)	0.279%	2	0.011%		
VLCAD	141	0.074%	17	0.009%	4	0.029%			3	0.035%	2	0.023%	1	0.140%	1(1)	0.140%	28	0.160%	1	0.006%
LCHAD	5	0.003%	1	0.001%											5	0.029%				
CPT-1	100	0.053%	1	0.001%																
シトルリク損症	33	0.017%	6	0.003%	5	0.037%			3	0.035%	1	0.012%	1	0.140%			20	0.114%	1	0.006%
3-ケトチオラーゼ欠損症	2	0.001%	3	0.002%																
グルタル酸尿症 II 型	21	0.011%	4	0.002%					1	0.012%	1	0.012%			10	0.057%				
CPT-2/TRANS	32	0.017%	4	0.002%					1	0.012%	1	0.012%			3	0.017%				
カルニチントランスポーター異常症	271	0.143%	6	0.003%	1	0.007%			49	0.568%					70	0.399%	1	0.006%		
合計	1,345	0.709%	133	0.070%	28	0.206%	3	0.022%	82	0.951%	9	0.104%	8	1.119%	3	0.420%	185	1.055%	4	0.023%

疾患名	E施設				F施設				G施設				I施設				J施設				
	陽性		精査		陽性		精査		陽性		精査		陽性		精査		陽性		精査		
	数	率	数	率	数	率	数	率	数	率	数	率	数	率	数	率	数	率	数	率	
フェニルケトン尿症	5	0.015%	4	0.012%	3	0.014%			10	0.062%	2	0.012%	1	0.006%			47	0.080%			
メープルシロップ尿症	11	0.032%	3	0.009%	4	0.018%			16	0.099%	1	0.006%	1	0.006%							
ホモシステイン尿症	3	0.009%	3	0.009%	4	0.018%	1	0.005%	6	0.037%	2	0.012%	1	0.006%			14	0.024%			
シトルリン血症	3	0.009%			1	0.005%	1	0.005%			1(1)	0.006%	1	0.006%	2	0.011%	25	0.043%	5	0.009%	
アルギニノコハク酸尿症	3	0.009%			2	0.009%		0.000%					1	0.006%							
プロピオン酸/メチルマロン酸血症	55	0.160%	3	0.009%	20	0.090%	3	0.014%	8	0.050%	2	0.012%	9	0.051%	1	0.006%	25	0.043%	8	0.014%	
イソ吉草酸血症	74	0.215%	4	0.012%	53	0.240%	1	0.005%	20	0.124%			42	0.236%			40	0.068%	3	0.005%	
複合カルボキシラーゼ欠損症など	1	0.003%	1	0.003%	4	0.018%	2	0.009%	2	0.012%			1	0.006%	2	0.011%	30	0.051%	18	0.031%	
グルタル酸尿症 I 型	5	0.015%						0.000%	48	0.298%			1	0.006%	1	0.006%	22	0.037%	2	0.003%	
MCAD	7	0.020%	1	0.003%	3	0.014%	1	0.005%	2	0.012%							8	0.014%	3	0.005%	
VLCAD	17	0.049%			37	0.167%	1	0.005%	3	0.019%			20	0.112%			28	0.048%	12	0.020%	
LCHAD																			1	0.002%	
CPT-1					1	0.005%												99	0.169%	1	0.002%
シトルリク損症	1	0.003%												2	0.011%	3	0.005%	2	0.003%		
3-ケトチオラーゼ欠損症									1	0.006%			1	0.006%					3	0.005%	
グルタル酸尿症 II 型													10	0.112%					3	0.005%	
CPT-2/TRANS																		28	0.048%	3	0.005%
カルニチントランスポーター異常症	1	0.003%							13	0.081%			18	0.101%	1	0.006%	119	0.203%	4	0.007%	
合計	186	0.541%	19	0.055%	132	0.597%	8	0.036%	129	0.800%	8	0.050%	107	0.602%	9	0.051%	488	0.831%	68	0.116%	

\*カッコ内の数字は精査数のうちの重複精査の数  
 F施設については、検査件数を増やして再集計した。  
 H施設は参考施設のため除く。

育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「タンデムマス導入による新生児マス・スクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究」(研究代表者 山口清次)の助成を受けて実施した。調査にご協力いただいた検査施設等の関係者の方々に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 重松陽介, 畑 郁江, 稲岡一孝: タンデムマス・スクリーニングにおける非誘導体化分析. 日本マス・スクリーニング学会誌 21(3) 13-18(2011).
- 2) 重松陽介, 野町祥介, 北川照男, 他: 分担研究課題 タンデムマス診断精度向上・維持, 対象疾患設定に関する研究. タンデムマス導入による新生児マス・スクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業平成22年度総括・分担研究報告書 49-57(2011).
- 3) 花井潤師, 野町祥介, 高橋広夫, 他: タンデムマス・スクリーニングのカットオフ値設定-各指標の施設間差の検討-. 分担研究課題 タンデムマス診断精度向上・維持, 対象疾患設定に関する研究. タンデムマス導入による新生児マス・スクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等次世

代育成基盤研究事業平成23年度総括・分担研究報告書 投稿中.

- 4) 児玉京子, 花井潤師, 沼田公介, 他: 神経芽細胞腫スクリーニング実施38施設の尿中VMA, HVA値の解析. -ヒストグラム作成ソフトの有用性-. 日本マス・スクリーニング学会誌12(1) 37-45(2002).
- 5) 原田正平: TSHのカットオフ値. 平成8年度先天性代謝異常検査技術者研修会テキスト, 146-157, 1996.
- 6) 深尾 彰, 久道 茂: 各論1章公衆衛生学分野での応用A. スクリーニング. 今日の疫学, 青山秀康編, 医学書院, 東京1996, p112-125.
- 7) 重松陽介: ESI-MS/MS新生児マススクリーニングの再検討. 効果的なマススクリーニング事業の実施に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 子ども家庭総合研究事業. 平成10年度研究報告書74-76(1999).
- 8) 雨瀧由佳, 野町祥介, 花井潤師, 他: タンデム検査で偽陽性を生じる抗生剤使用の問題点とその対応について. 日本マス・スクリーニング学会誌20(3), 213-216(2010).

受付日:平成24年3月30日

受理日:平成24年4月20日

Cutoff values in neonatal screening by tandem mass spectrometry  
-Comparison of cutoff values among screening centers-

Junji Hanai<sup>1)</sup>, Shosuke Nomachi<sup>1)</sup>, Hiroo Takahashi<sup>1)</sup>, Yu Mitsuhashi<sup>1)</sup>, Junko Sasaki<sup>2)</sup>, Mitsuhsa Isobe<sup>3)</sup>, Nobuyuki Ishige<sup>4)</sup>, Akira Anazawa<sup>4)</sup>, Kyoko Yasukata<sup>5)</sup>, Yoko Kinoshita<sup>6)</sup>, Yuji Yamakami<sup>6)</sup>, Kazuya Sakemoto<sup>7)</sup>, Ryuji Tasaki<sup>8)</sup>, Hironori Kobayashi<sup>9)</sup>, Seiji Yamaguchi<sup>9)</sup>, Yosuke Shigematsu<sup>10)</sup>

- 1) Sapporo City Institute of Public Health
- 2) Iwate Health Service Association
- 3) Saitama City Institute of Health Science and Research
- 4) Tokyo Health Service Association

- 5) Chiba Foundation for Health Promotion and Disease Prevention
- 6) Kanagawa Health Service Association
- 7) Osaka City Environment and Public Health Association
- 8) The Chemo Sero-Therapeutic Research Institute
- 9) Department of Pediatrics, Shimane University School of Medicine
- 10) Department of Health Science, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

## 遊離カルニチンおよびアシルカルニチンの安定性の検討

山田健治<sup>1)</sup>, 虫本雄一<sup>1)</sup>, 高橋知夫<sup>1)</sup>, 小林弘典<sup>1)</sup>, 長谷川有紀<sup>1)</sup>, 白田信光<sup>2)</sup>, 山口清次<sup>1)</sup>

1) 島根大学医学部小児科, 2) 藤田保健衛生大学解剖学第Ⅱ講座

## 【要旨】

タンデムマス分析の検体として血液ろ紙や血清などが用いられるが、アシルカルニチン (AC) 測定値は検体の保管状態の影響を受ける可能性がある。AC混合液を用いて、保管状況によるAC測定値の安定性を検討した。その結果、水溶液中の遊離カルニチン (C0) 値は保管温度に関係なく、8週間は変動幅±20%以内であった。バッファー液 (pH6.0, 7.0, 7.4, 8.0) または血清にACを添加した検体では、冷凍 (-30°C) 保存において、C0値とAC値は4週間で変動率±20%以内であった。一方、常温 (21°C) の場合、バッファー液中の長鎖AC値は14日目ごろから80%以下に低下した。常温保存の血清では1週以降、短鎖～長鎖のAC値が80～50%以下に低下した。対照的にAC値の低下に伴いC0は120%以上に上昇した。常温で放置された液性検体のAC測定値は1週間程度で影響が出る可能性があり、長鎖脂肪酸代謝異常症やカルニチン欠乏症などを見逃す恐れがある。

## 【キーワード】

アシルカルニチン, 安定性, 血清, 温度, pH

## 【はじめに】

新生児マススクリーニングや有機酸・脂肪酸代謝異常症の診断にタンデムマス法を用いたアシルカルニチン分析が普及しつつある<sup>1)</sup>。一般的なマススクリーニングの検体としては血液ろ紙が用いられるが、2次検査やハイリスクスクリーニングには血清や尿が用いられることもある。ところが検体の保存状態は一定とは限らない。冷蔵庫や常温で長期間保管したと思われる検体もある。

保存環境によりAC測定値は変動するが、ろ

紙血中のアシルカルニチン (AC) 測定値については、冷凍であれば少なくとも1年間近くは診断できる範囲内に維持できると、StrnadováらやFingerfutらは報告している<sup>2)3)</sup>。しかし、血清のような液体中のAC値の安定性については報告がない。そこで我々は血清やpHの異なるバッファー液などを溶媒としたAC混合液を用いて、4～8週間の液体中のAC値の安定性を調べた。

## 【対象】

1) 遊離カルニチン水溶液

蒸留水にL-カルニチンを溶解し、遊離カルニチン (C0) が10 $\mu$ Mの濃度となる水溶液を溶液C0とした。

2) pHの異なるバッファー溶液の調整

pH6.0, 7.0, 7.4, 8.0に調節した0.5Mカリウムリン酸バッファー液に、C2, C4, C6, C8, C10,

## &lt;連絡先&gt;

山田 健治

〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部小児科

Tel:0853-20-2219 Fax:0853-20-2215

E-mail:k-yamada@med.shimane-u.ac.jp